



②1) Aktenzeichen: 196 24 250.9  
②2) Anmeldetag: 18. 6. 96  
④3) Offenlegungstag: 2. 1. 98

①1) Anmelder:

Ahrenholz, Peter, 18119 Rostock, DE; Falkenhagen,  
Dieter, Spillern, AT; Schima, Heinrich, Wien, AT

②2) Erfinder:

gleich Anmelder

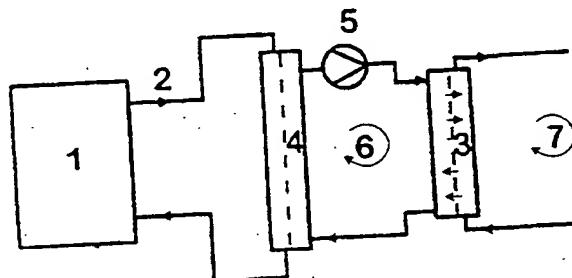
④4) Vertreter:

Rother, B., Dipl.-Ing. Pat.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw.,  
18059 Rostock

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4) Einrichtung zur Entfernung von Substanzen aus Blut durch rezirkulationsbedingte Filtration bei der Hämodialyse

⑤7) Die vorliegende Erfindung betrifft eine Einrichtung zur Reinigung des Blutes von Substanzen bis zu einer relativen Molmasse von 150000, die sowohl im Plasmawasser gelöst als auch an Trägermoleküle gebunden sein können. Zu diesem Zwecke werden die im Plasmawasser gelösten Substanzen durch Diffusion und Ultrafiltration in Dialysat 2 über einen Membranfilter 3 auf konventionelle Weise transportiert. Zusätzlich wird ein Dialysat-Zwischenkreislauf 6 installiert, der kontinuierlich mit frischem Dialysat aus einer Dialysemaschine 1 versorgt wird und in den eine sehr feine Adsorbersuspension mit vorzugsweise 100-1000 nm Partikel-durchmesser mittels einer speziellen Baueinheit 8 eingebracht und nach Erschöpfung wieder ausgeschleust werden kann. Das Blutkompartiment des Membranfilters 3 wird aus einem extrakorporalen Blutkreislauf 7 gespeist. Der Membranfilter 3 besitzt eine Trenngrenze von 150000 relativer Molmasse, so daß auch an Trägermoleküle gebundene Substanzen, für welche die Adsorbersuspension eine Bindungsaffinität besitzt, aus dem Blut entfernt werden können. Eine Trennfilterstufe 4 verhindert die Mitführung von Adsorberpartikeln in den abfließenden Dialysat-Strom. Hin- und Rückfiltration des Plasmawassers finden im Membranfilter 3 aufgrund des transmembranen Druckes statt, der durch eine mit wirksamem Fluß laufende Rezirkulationspumpe 5 erzeugt wird.



Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur Elimination von Substanzen bis zu einer relativen Molmasse von 150 000 aus Blut, die sowohl in Plasmawasser gelöst als auch an im Blut vorhandene Trägermoleküle — vorzugsweise Proteine — gebunden sein können und mit herkömmlichen Verfahren nicht oder nur unzureichend eliminierbar sind.

Die Notwendigkeit der Entfernung pathophysiologisch relevanter Substanzen in dem genannten Molmassenbereich aus dem Blut ergibt sich bei der akuten und chronischen Niereninsuffizienz, dem akuten und chronischen Leberversagen, exogenen Intoxikationen, dem Multiorganversagen, immunologisch verursachte Erkrankungen, usw. Diese Substanzen umfassen einen weiten Molmassenbereich, beginnend bei sehr kleinen Molekülen wie Harnstoff (rel. Molmasse = 60), proteingebundene urämische Toxine (Indoxylsulfat, Furancarboxylsäure, ...) bzw. lebertoxische Substanzen (z. B. Bilirubin, Tryptophan, ...), lipophile Substanzen (Phenole, Indole, ...), pathophysiologisch relevante Peptide und Proteine bis zu einer relativen Molmasse von 150 000 (Zytokine) bis hin zu Lipopolysacchariden wie Endotoxine (rel. Molmasse bis 150 000). Sie können entweder frei im Plasmawasser gelöst oder an Trägermoleküle wie z. B. Albumin gebunden sein. Konventionelle Verfahren zur Entfernung pathogener Substanzen aus dem Blut sind die Hämodialyse, Hämofiltration, die Kombination beider Verfahren zur Hämodiafiltration, die Hämoperfusion über Adsorberkartuschen, sowie die Membran-Plasmaseparation (Apherese) und ihre Kombination mit einem spezifischen Adsorber (Plasmasorption).

Die konventionellen Verfahren der Hämodialyse (HD) als auch der Hämofiltration (HF) und Hämodiafiltration (HDF) einschließlich der on-line-HF und on-line-HDF (d. h. der on-line Zubereitung der Substitutionslösung) besitzen folgende Nachteile:

- Begrenzung der eliminierbaren Molekülgrößen bis maximal 40 000 relativer Molmasse.
- Fehlende Selektivität der Elimination.
- Ausschließliche Entfernung von im Plasmawasser gelösten Substanzen, d. h. keine-Elimination von lipophilen bzw. an Proteine gebundenen Substanzen.

Das Verfahren der Membran-Plasmaseparation weist folgende Nachteile auf:

- Unspezifische Entfernung von Substanzen bis zu  $2 \cdot 10^6$  rel. Molmasse, d. h. Verlust von physiologisch wertvollen Substanzen wie Albumin, Hormone, Growth Factors, usw.
- Limitierte Filtrationsraten wegen der Hämolyse-Gefahr bei Anwendung eines Filtrationsdruckes > 100 mm Hg.

Die Hämoperfusion über Adsorberkartuschen wird wegen der fehlenden Biokompatibilität der verfügbaren Adsorbermaterialien mit Vollblut kaum noch angewandt. Der sich bietende Ausweg, die Membran-Plasmafiltration mit anschließender Plasmaperfusion (Plasmasorption), beseitigt diesen schwerwiegenden Nachteil, ist jedoch auf wenige Substanzen beschränkt, für die selektive Adsorber entwickelt worden sind (z. B. LDL-, Immun-, Endotoxin-Adsorber).

Über die genannten konventionellen Verfahren hinaus existieren Verschläge, die Effektivität und/oder Selektivität dieser Verfahren durch die Kombination der Hämodialyse mit Zusatzstoffen im Dialysatkompartiment zu erhöhen. In dieser Hinsicht sind die älteren US-Patentanmeldungen 3,963,613 (15. Juni 1976) und 3,619,423 (9. Nov. 1970) zu erwähnen. Beide verwenden rezirkulierendes Dialysat mit einem Enzym-Zusatz zur Asparaginase-Therapie bestimmter Leukämieformen und halten den Zusatz auch anderer Substanzen offen. Während im Patent 3,619,423 die Frage nach der Entfernung des bei der Asparagin-Spaltung entstehenden toxischen Ammoniaks unbeantwortet bleibt, wird im Patent 3,963,613 hierzu ein zweiter Dialysator in den Kreislauf eingefügt. Für beide Patente werden die zum Anmeldezeitpunkt noch kleinporigen Membranen eingesetzt, so daß die Frage der Entfernung höhermolekularer und an Trägermoleküle gebundener Substanzen nicht zur Debatte steht. Auch wird das rezirkulierende Dialysat nicht kontinuierlich durch frische Lösung ersetzt.

Auch in der neueren Patentanmeldung WO 93/15825 "Device and method for extracorporeal blood treatment" und dem darauf basierenden Gerät Biologic DT® ist mit dem verwendeten Plattendialysator und den vorgeschlagenen Adsorber-Suspensionen (Aktivkohle, Kationen-Austauscher, Polyvinylpyrrolidon, "Polyol flow inducing agent") nur die Elimination wasserlöslicher Substanzen aus dem Blut möglich. Ebenso wird kein regelmäßiger Ersatz der verbrauchten Dialysat-Lösung und des Adsorbers vorgesehen.

Dagegen stellt das Patent WO 95/04559 "Arrangement for removing substances from liquids, in particular blood" die Grundlage für die vorgelegte Erfindung dar. Hier wird eine sehr feine Reinigungssuspension mit hoher Geschwindigkeit über das Spülösungskompartiment eines High-Flux-Dialysators gepumpt, so daß durch die entstehenden positiven und negativen Transmembranrücke filtriertes Plasmawasser gereinigt und rückfiltriert werden kann.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Einrichtung zu schaffen, mit der die Einrichtung nach Patent WO 95/04559 mit dem konventionellen Dialyse-Verfahren kombiniert werden kann. So mit wird eine Möglichkeit geschaffen, Substanzen aus dem Blut zu entfernen, die sowohl im Plasmawasser gelöst als auch an Trägermoleküle gebunden sein können.

Erfundungsgemäß wir dieses Problem durch die im Kennzeichen der Patentansprüche angegebenen Merkmale gelöst.

Die vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung ist, daß

- ein Membranfilter mit einer Ausschlußgrenze von 150 000 rel. Molmasse verwendet wird,
- kontinuierlich frisches Dialysat zugeführt wird, indem zwischen einer Dialysemaschine und den Membranfilter ein Dialysat-Zwischenkreis geschaltet wird, der Flüssigkeit aus einer Trennfilterstufe von der Dialysemaschine erhält und über den Membranfilter mittels einer Rezirkulationspumpe wieder zur Trennfilterstufe zurückführt.

Die Erfindung wird anhand mehrerer Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 das einfachste Schema der Kombination eines Rezirkulationskreislaufes mit einer Dialysemaschine über eine Trennfilterstufe,

Fig. 2 Kombination eines Dialysegerätes mit einem

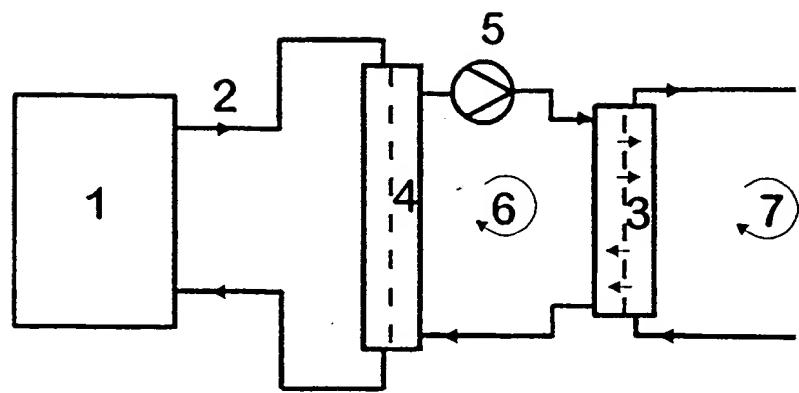


Fig. 1

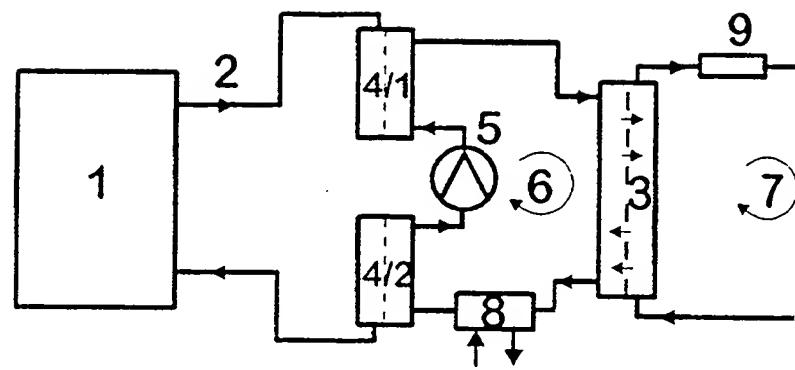


Fig. 2

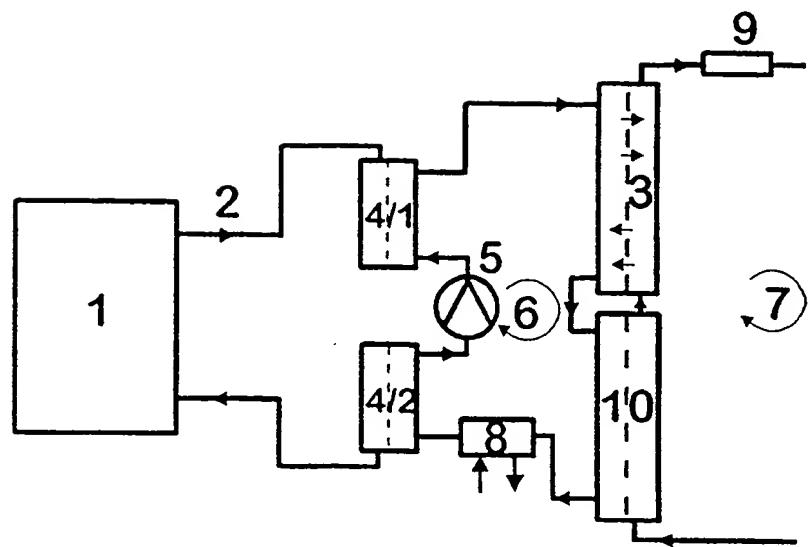


Fig. 3

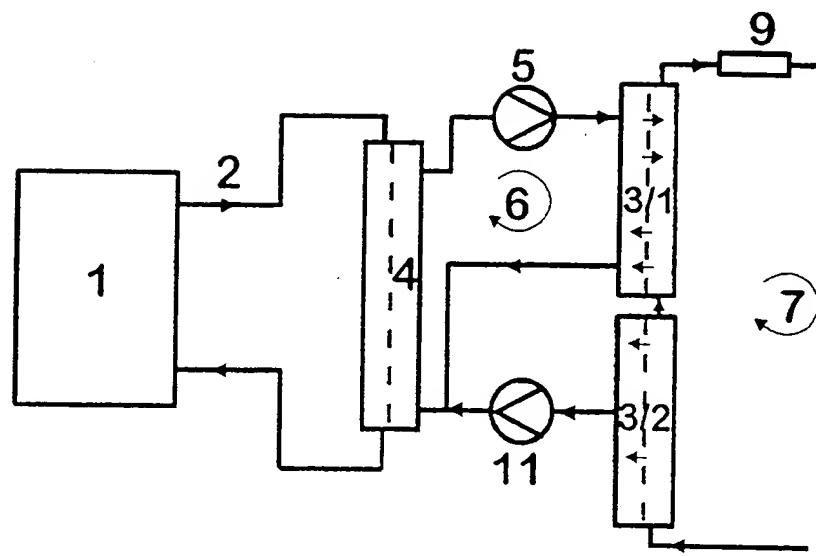


Fig. 4